

ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА НА ФАГОЦИТОЗ И АПОПТОЗ

THE EFFECT OF KISSPEPTIN ON PHAGOCYTOSIS AND APOPTOSIS 10.46235/1028-7221-17112-ТЕО

**ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ  
МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, АПОПТОЗ МОНОНУКЛЕАРНЫХ  
КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В КОНТЕКСТЕ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Горбунова О. Л. <sup>1</sup>,

Ширшев С. В. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермский федеральный исследовательский центр, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской Академии наук, г. Пермь, Россия.

**ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА НА ФАГОЦИТОЗ И АПОПТОЗ**  
**THE EFFECT OF KISSPEPTIN ON PHAGOCYTOSIS AND APOPTOSIS 10.46235/1028-7221-17112-TEO**  
**THE EFFECT OF KISSPEPTIN ON MONONUCLEAR CELL APOPTOSIS,**  
**PHAGOCYTIC ACTIVITY OF MONOCYTES AND NEUTROPHILS IN**  
**THE CONTEXT OF PREGNANCY**

Gorbunova O. L. <sup>a</sup>,  
Shirshev S. V. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Perm Federal Research Centre, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia.

## Резюме

Известно, что во время беременности происходит перестройка иммунной системы матери, связанная с формированием специфической иммунной толерантности, направленной на сохранение плода от неблагоприятных иммунных реакций матери и, в то же время, на защиту матери и плода от патогенов. Супрессия адаптивного иммунного ответа матери компенсируется повышением роли естественного иммунитета, основными эффекторами которого являются нейтрофилы и моноциты/макрофаги. Апоптоз играет важную роль в период беременности, поскольку активированные клетки могут быть опасны для развивающегося плода. Гормоны беременности играют основную роль в этой перестройке. Гипоталамический гормон кисспептин-54 продуцируется синцитиотрофобластом плаценты и может оказывать эффекты на лейкоциты беременной женщины, поскольку они экспрессируют специфический мембранный рецептор кисспептина. Цель работы – оценка влияния кисспептина-54 в концентрациях, характерных для физиологической беременности, на фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов, а также апоптоз мононуклеарных клеток периферической крови (МПК) женщин. Объект исследования: МПК, сепарированные моноциты и нейтрофилы, полученные от 10 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Фагоцитарную активность оценивали по степени гашения биolumинесценции люминесцентного штамма *E. coli* K12 TG1 lux<sup>+</sup>. Апоптоз лимфоцитов оценивали в суспензии МПК путем окрашивания аннексином-V и йодистым пропидием. Определяли количество клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза в гейте лимфоцитов. Направленность эффектов кисспептина-54 на фагоцитоз зависит от типа клеток. Гормон угнетает фагоцитоз нейтрофилов, чей повышенный фагоцитарный потенциал может иметь фатальные последствия для развития плода. Прямо противоположный эффект кисспептин-54 оказывает на фагоцитоз моноцитов, которые являются основными эффекторно-регуляторными клетками маточно-плацентарного компартмента, выполняющие фетотрофические функции. Кисспептин-54 увеличивает количество клеток, находящихся в ранней и поздней стадиях апоптоза. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов связано с гормон-обусловленным апоптозом нейтрофилов, поскольку нейтрофилы терминально дифференцированные клетки, запрограммированные на апоптоз. По видимому, кисспептин-54 является фактором, который индуцирует апоптоз нейтрофилов в период беременности, что определяет снижение их фагоцитарной функции и предупреждает чрезмерную активацию, способную причинить вред матери и плоду. Таким образом, кисспептин-54 разнонаправлено регулирует функциональную активность моноцитов и нейтрофилов, обеспечивая баланс между защитой организма матери от инфекций и благоприятным развитием полуаллогенного плода.

ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА НА ФАГОЦИТОЗ И АПОПТОЗ

THE EFFECT OF KISSPERTIN ON PHAGOCYTOSIS AND APOPTOSIS 10.46235/1028-7221-17112-TEO

**Ключевые слова:** кисспептин, фагоцитоз, апоптоз, нейтрофилы, моноциты, беременность.

### **Abstract**

During pregnancy, the maternal immune system undergoes a restructuring associated with the formation of immune tolerance aimed at preserving the fetus from adverse maternal immune responses and protecting both from pathogens. Suppression of the maternal adaptive immune response is compensated by an increased role of natural immunity, the main effectors of which are neutrophils and monocytes. Apoptosis also plays an important role during pregnancy, since activated cells can be dangerous for the developing fetus. Pregnancy hormones play a major role in this restructuring. The hypothalamic hormone kisspeptin-54 is produced by placental syncytiotrophoblast and can have effects on pregnant women's leukocytes, since they express a membrane kisspeptin receptor. The aim of the work is to evaluate the effect of kisspeptin-54 in concentrations characteristic of physiological pregnancy on the phagocytic activity of monocytes, neutrophils, and apoptosis of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in women. Phagocytic activity was assessed by the degree of bioluminescence quenching of the luminescent genetically engineered *E. coli* K12 TG1 lux<sup>+</sup> strain. Lymphocyte apoptosis was assessed in the PBMC suspension by staining with annexin-V and propidium iodide. The number of cells in the early and late stages of apoptosis in the lymphocyte gate was determined. The direction of the kisspeptin-54 effects on phagocytosis depends on the cell type. The hormone inhibits phagocytosis of neutrophils, whose increased phagocytic potential can have fatal consequences for fetal development. Kisspeptin-54 has a directly opposite effect on the phagocytosis of monocytes, which are the main effector-regulatory cells of the uteroplacental compartment performing fetotrophic functions. Kisspeptin-54 increases the number of cells in the early and late stages of apoptosis. The decrease in phagocytic activity of neutrophils is associated with hormone-mediated apoptosis of neutrophils, since neutrophils are terminally differentiated cells programmed for apoptosis. Apparently, kisspeptin-54 is a factor that induces neutrophil apoptosis during pregnancy, which determines the decrease in their phagocytic function and prevents excessive activation that can cause harm to the mother and fetus. Thus, kisspeptin-54 regulates the functional activity of monocytes and neutrophils in different directions, ensuring a balance between protecting the mother's body from infections and the favorable development of the semi-allogeneic fetus.

**Keywords:** kisspeptin, phagocytosis, apoptosis, neutrophils, monocytes, pregnancy.

## 1 Введение

Беременность представляет собой феномен естественной полуаллогенной трансплантации, поскольку плод наполовину чужероден в силу экспрессии отцовских антигенов [1]. При беременности происходит перестройка иммунной системы матери, связанная с формированием специфической иммунной толерантности, направленной на сохранение плода от неблагоприятных иммунных реакций матери и защиту матери и плода от патогенов [1]. Супрессия адаптивного иммунного ответа матери компенсируется повышением естественного иммунитета, основными эффекторами которого являются нейтрофилы и моноциты/макрофаги [2, 3]. Увеличивается количество лейкоцитов за счет нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, изменяется функциональная активность данных клеток [2, 3]. Моноциты и макрофаги в плацентарном ложе осуществляют клиренсную функцию [1], являются основным источником цитокинов, способствующих Th2 доминированию и определяют вид иммунного реагирования [3]. Нейтрофилы характеризуются снижением фагоцитарной, бактерицидной активности, установлена прямая связь между выраженностью этого угнетения и течением беременности [4]. В период беременности важная роль отводится апоптозу – запрограммированной клеточной гибели. Помимо элиминации поврежденных, мутантных клеток, посредством апоптоза реализуются процессы дифференцировки и морфогенеза при формировании тканей и органов, осуществляется поддержание клеточного гомеостаза организма и защита от патогенов [5].

Важную роль в этой перестройке играют гормоны беременности, оказывающие регулирующее влияние на клетки иммунной системы матери [6]. Кисспептины образуют семейство пептидов, продуцируются нейронами гипоталамуса и стимулируют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона [7], играя важную роль в репродукции человека, практически не попадая в системный кровоток [7]. Во время беременности кисспептины продуцируются синцитиотрофобластом плаценты [7], и могут оказывать системные эффекты на лейкоциты женщины, в силу экспрессии специфического рецептора кисспептина (KISS-1R), относящегося к классу  $G_{\alpha q}$  ассоциированных рецепторов [8]. Основной формой циркулирующего гормона является кисспептин-54 [8]. Концентрации кисспептина-54 в крови составляют: 1,3 pM в первом, 4,6 pM во втором и 9,6 pM в третьем триместрах беременности [7]. Уровень кисспептина-54 в крови является маркером успешной беременности.

Ранее нами установлено, что кисспептин-54 является физиологическим регулятором системной девиации основных эффекторных и регуляторных субпопуляций Т-клеток (Th17, Treg). Мы показали, что на уровне клеток адаптивного иммунитета кисспептин-54 способствует формированию иммунной толерантности к антигенам плода, что в конечном итоге определяет успешность гестационного процесса [9]. Однако данные об иммуномодулирующем действии кисспептина-54 на функциональную активность клеток неспецифической резистентности отсутствуют. Цель

45 работы: оценка влияния кисспептина-54 в концентрациях, характерных для  
46 физиологической беременности, на фагоцитарную активность моноцитов и  
47 нейтрофилов, а также апоптоз мононуклеарных клеток периферической крови  
48 женщин.

## 49 2 Материалы и методы

50 Кисспептин (Кисспептин-54, Metastin, CALBIOCHEM, USA)  
51 использовали в физиологических концентрациях, соответствующих его  
52 уровню в периферической крови в I, II и III триместрах беременности (1,3 pM,  
53 4,6 pM и 9,6 pM) [7]. Объект исследования: мононуклеарные клетки  
54 периферической крови (МПК), сепарированные моноциты и нейтрофилы, от  
55 10 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (от 23 до 32  
56 лет). Венозную кровь забирали в фолликулярную фазу менструального цикла  
57 (5–11 день), так как экспрессия *KiSS-1R* максимум в этот период [7].  
58 Исследование проводилось согласно Хельсинской Декларации, получено  
59 одобрение комитета по этике ИЭГМ УрО РАН. Критериями включения  
60 явились добровольное информированное согласие и отсутствие приема  
61 гормональных препаратов.

62 МПК и нейтрофилы периферической крови получали  
63 центрифугированием на двойном градиенте плотности Фиколл–Урографина  
64 (Bayer Schering Pharma AG, Germany). Плотности верхнего и нижнего  
65 градиентов составили 1,077 и 1,112 г/см<sup>3</sup>, соответственно. МПК собирали из  
66 верхней интерфазы, а нейтрофилы из нижней. Для выделения моноцитов  
67 суспензию МПК помещали в пластиковые чашки Петри с 5% фетальной  
68 бычьей сывороткой (FBS) (Sigma, США) и инкубировали 45 минут при 37<sup>0</sup>С и  
69 5% CO<sub>2</sub>. Адгезированные моноциты снимали, промывали RPMI 1640 (Sigma-  
70 Aldrich, США) и для стабилизации моноциты инкубировали 45 минут при 4<sup>0</sup>С  
71 и 5% CO<sub>2</sub> [10]. Чистота выделения моноцитов, оцениваемая с использованием  
72 моноклональных антител к CD14 (Primary Anti-Human CD14, ICN Ph., USA)  
73 78-85%. Жизнеспособность клеток, определяемая по включению витального  
74 красителя эозина (0,01%) (Sigma, USA), составляла 93-98%. Культивирование  
75 выделенных МПК, моноцитов и нейтрофилов (10<sup>6</sup>кл/мл) с гормоном  
76 осуществлялось в полной питательной среде (ППС): RPMI 1640 (Sigma-  
77 Aldrich, USA), 10% FBS (Sigma, USA), 10 мМ Hepes (ICN Pharmaceuticals,  
78 USA), 2 мМ L-глутамин (ICN Pharmaceuticals, USA) и 100 мкг/мл гентамицин  
79 (KRKA, Slovenia) 1 час при 37<sup>0</sup>С. В контрольные пробы вносили растворитель  
80 гормона (0,9% NaCl).

81 Определение фагоцитарной активности нейтрофилов/моноцитов  
82 оценивали по описанной ранее методике [11]. Бактерии люминесцентного  
83 генно-инженерного штамма *E. coli* K12 TG1 lux<sup>+</sup>, несущих lux-оперон морской  
84 люминесцентной бактерии *V. fischeri* обладают способностью к  
85 биолюминесценции, которая гасится в процессе поглощения их фагоцитами.  
86 Моноциты/нейтрофилы, предварительно проинкубированные с гормоном,  
87 центрифугировали, удаляли супернатанты, доводили до нужного объема  
88 раствором Хенкса. Лиофилизированную *E. coli* K12 TG1 lux<sup>+</sup> регидротировали

89 в 0,89% NaCl. Затем моноциты/нейтрофилы (160 мкл,  $10^6$  кл/мл) смешивали с  
90 40 мкл реакционной смеси (20 мкл *E. coli* K12 TG1 lux<sup>+</sup>  $10^8$  клетка/мл, 20 мкл  
91 пула сыворотки для опсонизации) в белых 96-луночных планшетах.  
92 Билюминесценцию бактериально-фагоцитарной смеси оценивали при 37<sup>0</sup>С в  
93 течение 30 мин с помощью микропланшетного фотометра (Synergy H1,  
94 BioTek, USA) с 5-и мин. инервалом. Рассчитывали индекс фагоцитарной  
95 активности (ИФА), отражающий процент тушения билюминесценции по  
96 сравнению с исходным уровнем: ИФА= $((X_1-X_2)/X_1) \times 100$ , где  $X_1$  –  
97 интенсивность билюминесценции исходного уровня свечения,  $X_2$  –  
98 интенсивность билюминесценции проб (бактерии + нейтрофилы/моноциты).

99 Апоптоз лимфоцитов оценивали в суспензии МПК путем окрашивания  
100 аннексином-V (AnV-FITC, «Caltag», США) и йодистым пропидием (PI,  
101 «eBioscience», США). Определяли клетки находящиеся в ранней (AnV<sup>+</sup>/PI<sup>-</sup>) и  
102 поздней стадиях (AnV<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>) апоптоза [12]. Индуктором апоптоза служил  
103 дексаметазон ( $10^{-6}$  М, «KRKA», Словения), который вносили в культуры за 30  
104 мин. до гормона. Контролем служили пробы с дексаметазоном. Клетки  
105 инкубировали 24 ч в ППС, при 37<sup>0</sup>С и 5%CO<sub>2</sub>. Результаты учитывали на  
106 проточном цитофлуориметре FACSCalibur («Becton Dickinson», США).  
107 Определение количества клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза  
108 проводили в выделенном гейте лимфоцитов.

109 Полученные данные обрабатывали при помощи вариационной  
110 статистики. Вычисляли среднее арифметическое и ошибку среднего ( $M \pm m$ ).  
111 Нормальность распределения данных контролировалась критерием Фишера.  
112 Учитывая, что во всех тестах распределение было нормальным, достоверность  
113 различий между средними величинами оценивали парным *t*-критерием  
114 Стьюдента. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### 115 3 Результаты исследований

116 Часовая инкубация обогащенной моноцитами клеточной суспензии с  
117 кисспептином-54 в концентрации, соответствующей III триместру  
118 беременности (9,6 рМ), достоверно стимулирует процесс поглощения  
119 опсонизированных *E. coli* K12 TG1 lux<sup>+</sup> на протяжении всего времени  
120 регистрации фагоцитоза. В других концентрациях гормон не оказывал  
121 статистически значимого действия (**таблица 1**). Инкубация нейтрофилов с  
122 гормоном показала, что кисспептин-54 в концентрации, соответствующей I  
123 триместру беременности, снижает фагоцитарную активность нейтрофилов в  
124 динамике всего исследования, а в концентрациях, соответствующих II и III  
125 триместру только с 20 мин исследования (**таблица 1**).

126 Гормон, вне зависимости от концентрации приводит к достоверному  
127 увеличению МПК, находящихся в поздней стадии апоптоза. В концентрациях,  
128 характерных для II и III триместров беременности, кисспептин увеличивает  
129 процент клеток, находящихся в стадии раннего апоптоза (**таблица 2**). По-  
130 видимому, малая концентрация (1,3 рМ), обладая менее выраженным  
131 действием, не успевает фиксироваться в данной постановке эксперимента.

### 132 4 Обсуждение результатов

133 Полученные результаты показывают, что кисспептин-54 в  
134 концентрациях характерных для нормальной беременности принимает  
135 непосредственное участие в регулировании фагоцитарной активности  
136 нейтрофилов/моноцитов периферической крови. Важно отметить, что  
137 направленность действия гормона зависит от типа фагоцитирующих клеток.  
138 Так, на фагоцитарную активность моноцитов, являющихся основными  
139 эффекторно-регуляторными клетками маточно-плацентарного компартмента,  
140 реализующих защитные и фетотрофические функции, кисспептин-54  
141 оказывает стимулирующее действие. Напротив, нейтрофилы, чей  
142 повышенный фагоцитарный потенциал в период беременности может иметь  
143 фатальные последствия для развития плода [3], угнетаются под воздействием  
144 кисспептина-54.

145 И моноциты, и нейтрофилы экспрессируют KISS-1R. При связывании  
146 KISS-1R на поверхности клеток с гормоном активируется фосфолипаза С,  
147 образуются вторичные посредники, повышающие внутриклеточный  $Ca^{2+}$  [8],  
148 уровень которого и определяет активацию процессов поглощения  
149 опсонизированных бактерий [13]. Снижение фагоцитарной активности  
150 нейтрофилов или полное отсутствие эффекта кисспептина-54 можно  
151 объяснить гормон-обусловленным апоптозом нейтрофилов. Нейтрофилы – это  
152 терминально дифференцированные, короткоживущие клетки,  
153 запрограммированные на апоптоз, и, по-видимому, связывание кисспептина-54  
154 на поверхности нейтрофилов с KISS-1R приводит в первую очередь к  
155 активации каспаз, которые контролируются мессенджерами этого же  
156 фосфоинозитидного обмена, через фосфорилирование MEK1/2 и ERK1/2  
157 протеинкиназ [14].

158 Учитывая, что инкубация кисспептина-54 с нейтрофилами составляла  
159 только 1 час, можно допустить, что снижение фагоцитарной активности  
160 нейтрофилов связано с проапоптотическим действием гормона. Исследования  
161 Stathaki с соавторами также показывают, что кисспептин-54 индуцирует  
162 апоптоз лимфоцитов *in vitro* [15]. Известно, что проапоптотический фенотип  
163 нейтрофилов, необходим для нормальной плацентации и развития  
164 беременности [13]. Кроме этого обнаружена способность неактивированных  
165 (проапоптотических) нейтрофилов принимать участие в формировании  
166 иммунологической толерантности при беременности путем индукции Treg  
167 [13]. Таким образом, во время беременности кисспептин-54 повышает апоптоз  
168 МПК, что лежит в основе снижения фагоцитарной активности нейтрофилов и  
169 одновременно усиливает фагоцитоз моноцитов. Не исключено, что во время  
170 физиологической беременности изменения функциональной активности  
171 нейтрофилов и моноцитов определяются плацентарным синтезом гормона.

## 172 5 Заключение

173 Направленность действия кисспептина-54 на фагоцитарную активность  
174 зависит от типа фагоцитирующих клеток экспрессирующих KISS-1R. Так,  
175 гормон индуцирует апоптоз нейтрофилов, что определяет снижение  
176 фагоцитарной функции и предупреждает чрезмерную активацию данных

177 клеток, способную причинить вред плоду и организму матери. На уровне  
178 моноцитов, являющихся основными эффекторно-регуляторными клетками  
179 маточно-плацентарного компартмента, реализующих фетотрофические  
180 функции, гормон оказывает стимулирующее действие. Таким образом,  
181 кисспептин-54 является новым, ранее не учитываемым фактором регуляции  
182 фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов во время беременности,  
183 который способствует поддержанию баланса между защитой организма  
184 матери от инфекции и благоприятным развитием полуаллогенного плода.

185 Работа выполнена в рамках Государственного задания (номер  
186 госрегистрации темы: 124020500027-7)

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** Влияние кисспептина-54 на фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов.

**Table 1.** Effect of kisspeptin-54 on the phagocytic activity of monocytes and neutrophils.

Эксперимент. воздействие (n=10)  Experimental impact (n=10)	Фагоцитарный индекс, % Phagocytic index, %					
	0 мин. 0 min.	10 мин. 10 min.	15 мин. 15 min.	20 мин. 20 min.	25 мин. 25 min.	30 мин. 30 min.
Моноциты Monocytes						
Контроль Control	19,5±3,8	21,8±5,1	33,1±2,7	43,5±1,1	45,5±1,9	53,9±2,3
Кисспептин-54, 1,3 pM Kisspeptin-54 1,3 pM	21,4±4,1	20,9±3,6	34,4±1,4	43,2±1,9	45,6±2,8	53,8±2,5
Кисспептин-54, 4,6 pM Kisspeptin-54 4,6 pM	19,6±2,1	18,7±6,7	32,9±2,3	42,2±1,7	44,3±2,4	53,0±1,7
Кисспептин-54, 9,6 pM Kisspeptin-54 9,6 pM	22,3±3,8 p<0,05	24,1±4,1 p<0,05	38,4±1,6 p<0,05	48,0±1,9 p<0,05	51,4±1,6 p<0,05	59,9±1,5 p<0,05
Нейтрофилы						

Neutrophils						
Контроль Control	38,3±1,3	47,3±1,2	58,1±1,8	62,0±1,2	78,7±1,8	80,1±2,0
Кисспептин-54, 1,3 pM Kisspeptin-54 1,3 pM	32,6±1,8 p<0,05	38,6±1,6 p<0,05	43,5±2,7 p<0,05	41,6±2,3 p<0,05	51,5±3,2 p<0,05	52,8±1,6 p<0,05
Кисспептин-54, 4,6 pM Kisspeptin-54 4,6 pM	39,6±2,0	49,6±2,2	56,2±0,7	55,9±1,8 p<0,05	66,7±1,7 p<0,05	65,4±1,9 p<0,05
Кисспептин-54, 9,6 pM Kisspeptin-54 9,6 pM	40,7±1,0	50,7±3,2	57,0±0,7	56,3±1,9 p<0,05	66,3±1,4 p<0,05	66,4±2,2 p<0,05

**Примечание:** p – достоверность отличий от контроля, p<0,05

**Note:** p – significance of differences from control, p<0.05

**Таблица 2.** Влияние кисспептина-54 на апоптоз МПК.

**Table 2.** Effect of kisspeptin-54 on PBMC apoptosis.

Экспериментальное воздействие (n=10) Experimental impact (n=10)	Апоптоз, % Apoptosis, %	
	An <sup>+</sup> Pr <sup>-</sup>	An <sup>+</sup> Pr <sup>+</sup>
Контроль Control	10,60±0,82	15,69±0,96
Кисспептин-54, 1,3 pM Kisspeptin-54 1,3 pM	12,65±0,50 p<0,05	18,12±0,18 p<0,05
Кисспептин-54, 4,6 pM Kisspeptin-54 4,6 pM	17,88±1,23 p<0,05	17,20±0,56 p<0,05
Кисспептин-54, 9,6 pM Kisspeptin-54 9,6 pM	15,48±0,84 p<0,05	19,71±0,99 p<0,05

**Примечание:** p – достоверность отличий от контроля, p<0,05

**Note:** p – significance of differences from control, p<0.05

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Горбунова Ольга Леонидовна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук;

адрес: 614081 г. Пермь, Голева, 13;

телефон: (342)280-84-31;

e-mail [olia15\\_77@mail.ru](mailto:olia15_77@mail.ru)

**Gorbunova Olga Leonidovna**, PhD, Researcher at the Laboratory of Immunoregulation of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

address: Goleva str., 13, 614081 Perm, Russia;

telephone: (342)280-84-31;

e-mail [olia15\\_77@mail.ru](mailto:olia15_77@mail.ru)

**Блок 2. Информация об авторах**

**Ширшев Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук;

**Shirshev Sergey Viktorovich**, DM, Head of the Laboratory of Immunoregulation of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ  
МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, АПОПТОЗ МОНОНУКЛЕАРНЫХ  
КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В КОНТЕКСТЕ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

THE EFFECT OF KISSPEPTIN ON MONONUCLEAR CELL APOPTOSIS,  
PHAGOCYTIC ACTIVITY OF MONOCYTES AND NEUTROPHILS IN THE  
CONTEXT OF PREGNANCY

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА НА ФАГОЦИТОЗ И АПОПТОЗ

THE EFFECT OF KISSPEPTIN ON PHAGOCYTOSIS AND APOPTOSIS

**Ключевые слова:** кисспептин, фагоцитоз, апоптоз, нейтрофилы, моноциты,  
беременность.

**Keywords:** kisspeptin, phagocytosis, apoptosis, neutrophils, monocytes, pregnancy.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

10.03.2025

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи и его doi.
1.	Дёрфлинг П., Вихнер З. Выделение макрофагов из суспензии спленоцитов. Иммунологические методы, под редакцией Фримеля Г., Перевод с немецкого А.П. Тарасова. М.: Медицина, 1987. – 373 с.	Derfling, P., Wichner, Z., 1987. Isolation of macrophages from splenocyte suspension. Immunological methods, Edited by G. Frimel, Translated from the German by A.P. Tarasova. – M.: Medicine, 373-378	
2.	Ширшев С.В., Куклина Е.М., Заморина С.А., Никитина Н.М., Некрасова И.В. Способ определения фагоцитарной активности лейкоцитов по степени угасания биолюминесценции // Иммунология. – 2014. – Т. 35, №6. – С. 312-317.	Shirshev, S.V., Kuklina, E.M., Zamorina, S.A., Nikitina, N.M., Nekrasova, I.V., 2014. The method for determination of leukocytes phagocytic activity by bioluminescence extinction degree. Immunologiya. 35(6), 312–317.	
3.	Alexander H., Zimmerman G., Lehmann M., Pfeiffer R., Schone E., et al. HCG secretion by peripheral mononuclear cells during	-	<a href="https://doi.10.1016/S0739-7240(98)00025-3">https://doi.10.1016/S0739-7240(98)00025-3</a>

	pregnancy. <i>Domest. An. Endocrinol.</i> , 1998, Vol. 15, pp. 377-387. .		
4.	Chu J.Y., Dransfield C., Rossi A.G., Vermeren S. Non-canonical PI3K-Cdc42-Pak-Mek-Erk signaling promotes immune-complex-induced apoptosis in human neutrophils. <i>Cell Rep.</i> , 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 374-386,	-	<a href="https://doi.10.1016/j.celrep.2016.09.006">https://doi.10.1016/j.celrep.2016.09.006</a> .
5.	<a href="#">Dale D.C.</a> , <a href="#">Boxer L.</a> , <a href="#">Liles W.C.</a> The phagocytes: neutrophils and monocytes. <i>Blood</i> , 2008, Vol. 112, no. 4, pp. 935-945. <a href="https://doi.10.1182/blood-2007-12-077917">https://doi.10.1182/blood-2007-12-077917</a> .	-	<a href="https://doi.10.1182/blood-2007-12-077917">https://doi.10.1182/blood-2007-12-077917</a>
6.	Gorbunova O.L., and Shirshov S.V. Molecular mechanisms of the regulation by kisspeptin of the formation and functional activity of TREG and TH17. <i>Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology</i> , 2016, Vol. 10, pp. 180-187,.	-	<a href="https://doi.org/10.1134/S1990747816020069">https://doi.org/10.1134/S1990747816020069</a>
7.	Horikoshi Y., Matsumoto H., Takatsu Y., Ohtaki T., Kitada C. et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta derived hormone in humans. <i>J. Clin.</i>	-	<a href="https://doi.org/10.1210/jc.2002-021235">https://doi.org/10.1210/jc.2002-021235</a> .

	Endocrinol. Metab., 2003, Vol. 2, pp. 914-919.		
8.	Knobloch V., Plundrova D. Phagocytosis in pregnancy. Cesk. Gynekol., 1991, Vol. 56, no. (9-10), pp. 473-476.	-	
9.	Mor G., Abrahams V. M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. Reprod. Biol. Endocrinol., 2003, Vol. 1, no. 119-127.	-	<a href="https://doi.10.1186/1477-7827-1-119">https://doi.10.1186/1477-7827-1-119</a> .
10.	Muir A.I., Chamberlain L., Elshourbagy N.A., Michalovich D.J., Moore A. et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. J. Biol. Chem., 2001, Vol. 276, pp. 28969-28975,	-	<a href="https://doi.org/10.1074/jbc.M102743200">https://doi.org/10.1074/jbc.M102743200</a> .
11.	Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. Front Physiol., 2018, Vol. 9, pp. 1091-1099.	-	<a href="https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091">https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091</a> .
12.	Rendell V., Bath N.M., Brennan T.V. Medawar's paradox and immune mechanisms of fetomaternal tolerance. OBM Transplant., 2020, Vol. 4, no. 1, pp. 26.	-	<a href="https://doi.10.21926/obm.transplant.2001104">https://doi.10.21926/obm.transplant.2001104</a> .

13.	Sibiryak S.V. Assessment of apoptosis in immunological studies. – Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2008. – 59 p.	-	
14.	Stathaki M., Armakolas A., Dimakakos A., Kaklamanis L., Vlachos I. Kisspeptin effect on endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP-II)-associated lymphocyte cell death and metastases in colorectal cancer patients, <i>Mol. Med.</i> , 2014, Vol. 20, no. 1, 80-92,	-	<a href="https://doi.10.2119/molmed.2013.00151">https://doi.10.2119/molmed.2013.00151</a> .
15.	Walsh C.M., Edinger A.L. The complex interplay between autophagy, apoptosis, and necrotic signals promotes T-cell homeostasis. <i>Immunol. Rev.</i> , 2010, Vol. 236, pp. 95-109.	-	<a href="https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00919.x">https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00919.x</a>